

0-771828

На правах рукописи



БАЛАНДИНА АЛСУ АЗАТОВНА

**СТРУКТУРА И КОНФОРМАЦИИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОК-
САЛИНОВ ПО ДАННЫМ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
2D КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ЯМР МЕТОДОВ И КВАНТОВО-
ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ**

02.00.04 - Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2008

Работа выполнена в Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук

Научный руководитель:

доктор химических наук
Латыпов Шамиль Камильевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Клочков Владимир Васильевич

доктор химических наук
Катаев Владимир Евгеньевич

Ведущая организация:

Институт органической химии
Уфимского научного центра
Российской академии наук

Защита диссертации состоится «22» октября 2008г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 022. 005. 01 при Институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук по адресу: 420088, г.Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

Автореферат разослан «13» 09 2008г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000466199

Р.Г. Муратова

Актуальность темы. Хиноксалины и их производные проявляют широкий спектр биологической активности. Эти же соединения перспективны и с точки зрения использования в редокс-системах, в которых они предорганизованы различными спейсерами. Поэтому в последние годы интенсивно ведутся поиски и разработки новых соединений этого типа и их макроциклических производных.

В то же время, очевидно, что рациональный дизайн новых веществ невозможен без эффективного метода установления структуры. Однако это может оказаться непростой задачей, если образуются соединения, неспособные давать монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. В этом отношении, спектроскопия ЯМР высокого разрешения является одним из наиболее эффективных методов изучения структуры (химической, конформационной, конфигурационной и супрамолекулярной), особенно в растворах.

Однако для производных хиноксалинов, и, в целом, для подобных гетероароматических сопряженных систем, имеются серьезные трудности и ограничения в использовании методов спектроскопии ЯМР для установления структуры. С одной стороны, в этих соединениях большинство атомов (например углеродов) резонируют в достаточно узкой спектральной области, поэтому трудно выделить характеристичные линии, присущие определенным типам структурных фрагментов. С другой стороны, при образовании би- (или три-) циклических конденсированных систем влияние ядер одного цикла на химические сдвиги (ХС) ядер другого цикла (α -, β - и γ -эффекты) может быть неаддитивным через каждую из связей, поэтому корректно предсказать ХС на основании эмпирических правил может оказаться затруднительно или невозможно.

Определенный прогресс может быть достигнут при использовании 2D гетерокорреляционных экспериментов ЯМР. Однако, даже применение таких методов не является панацеей при решении структурных задач для гетероароматических систем, и иногда это также приводит к противоречивым результатам. Имеется ряд примеров ревизии структур сопряженных гетероароматических соединений, когда только трудоемкие методы встречного синтеза позволили установить структуру верно.

Обусловлена эта проблема в основном тем, что в ненасыщенных гетероциклах очень часто цепь гетерокорреляций прерывается, когда в скелете молекулы имеются последовательно два или более атома со спином не равным 1/2 (например, ^{12}C , ^{14}N , ^{17}O), не связанных напрямую с протонами. В таком случае надежно установить удастся только структуру фрагментов молекул. В результате возникает необходимость в определенных правилах корректной состыковки фрагментов в единое целое.

В принципе, ХС зависят от распределения электронной плотности, которая в свою очередь, зависит от структуры. Поэтому оценка ХС для возможных структур (гипотез), но на

качественно другом уровне, основанном на фундаментальных физических принципах, могла бы помочь решить проблему корреляции «спектральный параметр-структура».

Действительно, в последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс в использовании квантово-химических (*ab initio*) методов для расчета параметров ЯМР. Для больших систем рассчитанные данные достаточно хорошо согласуются с экспериментальными. В то же время примеры применения расчетных методов для конденсированных систем немногочисленны, что, с учетом важности и практической значимости таких соединений, приводит к необходимости апробации квантово-химических расчетов для решения структурных задач в этих системах.

С этой точки зрения разработка (совершенствование) подходов, основанных на комбинированном использовании экспериментальных методов ЯМР и квантово-химических расчетов ХС для установления структуры гетероароматических систем на примере производных хиноксалинов, является **актуальной задачей**.

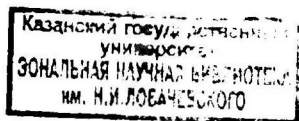
Цель работы. Оптимизация и анализ эффективности подхода, основанного на совместном использовании 2D корреляционных методов ЯМР и квантово-химических расчетов ХС, для установления химической структуры, а также более тонких структурных особенностей (региоизомерия) ряда сопряженных гетероциклов.

Установление химической и изомерной структуры ряда новых производных хиноксалинов с помощью комбинированного ЯМР подхода. Установление 3D структуры нового макроциклического производного индолизинхиноксалина, перспективного редокс-активного «хозяина».

Научная новизна. Предложен комбинированный ЯМР подход для установления химической структуры ряда гетероциклических соединений на основании совместного использования данных экспериментов ЯМР и теоретических ХС. На примере ряда азотосодержащих гетероароматических систем показано, что такой подход является диагностически ценным также и в анализе более тонких структурных особенностей (изомерных и конформационных).

Показано, что сравнение расчетных и экспериментальных ХС целесообразно проводить для «скелетных» атомов, так как индикативные изменения наблюдаются, в основном, именно для них.

Систематически изучено влияние уровня используемого метода расчета (GIAO) на качество рассчитанных ХС ЯМР и установлено, что оптимальным с точки зрения соотношения «время-качество» для ряда азотсодержащих гетероароматических систем среднего размера является уровень B3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G.



Впервые показано, что в рамках метода GIAO (независимо от уровня теории, функционалов и базисных функций) завышаются величины ХС ^{13}C , вицинально связанных с некоторыми атомами третьего периода (S, Cl, P).

В работе установлена структура 24 новых производных хиноксалинов. Определена изомерная структура 6 соединений.

Установлена химическая структура нового макроциклического производного индоллизинхиноксалина. Впервые показано наличие конформационного равновесия для данного макроцикла и определены термодинамические параметры, описывающие это равновесие.

Практическая значимость работы. В результате проведенных исследований разработан и оптимизирован комбинированный ЯМР подход для надежного установления химической, конформационной и изомерной структуры ряда азотсодержащих гетероароматических соединений, на примере производных хиноксалинов.

Доступность спектрометров ЯМР, высокая чувствительность и селективность инверсных гетерокорреляционных 2D методов ЯМР, с одной стороны, а также относительная «дешевизна» квантово-химических расчетов, предсказывающих ХС с достаточной точностью, с другой, делает использование такого комбинированного ЯМР подхода перспективным для широкого круга молекулярных систем, особенно для сопряженных гетероароматических соединений, представляющих большой практический интерес, и для которых имеются характерные трудности при исследовании структуры.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 193 (включая 17 страниц приложения) страницах машинописного текста и содержит 77 рисунков, 17 схем, 10 таблиц; включает введение, пять глав, основные результаты и выводы, список литературы из 299 наименования и дополнительного приложения.

Методология исследования. При планировании и проведении экспериментов ЯМР применялись стандартные методики с использованием оборудования и математического обеспечения фирмы Bruker. Анализ формы линий для определения энергии барьеров вращения производился при помощи программы DNMR Line Shape Analysis (Bruker TopSpin). Компьютерные расчеты проводились при помощи программного обеспечения CambridgeSoft и Gaussian 98.

Апробация работы. Основные результаты докладывались и обсуждались в рамках трех устных докладов на итоговой конференции ИОФХ 2003, 2004 и 2006г; в рамках стендовых докладов на XVII Менделеевском Съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 года); 1st International Symposium and Summer School Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Materials (Санкт-Петербург, 2004); IV Всероссийской конференции «Новые достиже-

ния ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2005); VIII Международном Семинаре по магнитному резонансу (Спектроскопия, Томография и Экология) (Ростов-на-Дону, 2006); Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2003, 2007); международном конгрессе EUROMAR 2008 (Санкт-Петербург 2008).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 статей (в том числе 5 статей в журналах из рекомендуемого списка ВАК), из которых 4 в международных журналах. Кроме того, опубликовано 6 тезисов докладов.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН под руководством доктора химических наук Латыпова Шамиля Камильевича, в соответствии с научным направлением Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН 4.1 «Теория химического строения и химической связи, кинетика и механизмы химических реакций, реакционная способность химических соединений, стереохимия, кристаллохимия» в рамках государственной темы «Развитие и адаптация методов спектроскопии ЯМР высокого разрешения для изучения структуры и динамики макроциклов и углеродных кластеров» (№ гос.рег. 01.200.403653) и в соответствии с планами грантов РФФИ (№ 05-03-32558 и №03-03-32865).

Изученные в работе соединения синтезированы в лаборатории гетероциклических соединений под руководством д.х.н. проф. Мамедова В.А. (ИОФХ им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1 представляет собой литературный обзор и состоит из трех частей.

Первая часть посвящена обсуждению актуальности объектов исследования. Показано, что хиноксалины и их производные представляют значительный интерес, как в медицине (фармакология и токсикология), так и в технологии. Поэтому ведутся поиски новых соединений этого типа, например, варьированием как заместителей и их положения, так и изменением положения атомов в гетероцикле. Для рационального дизайна установление структуры является одним из решающих этапов. Однако четких спектро-структурных корреляций в таких сопряженных гетероароматических соединениях мало.

В принципе 2D корреляционные методы ЯМР, должны существенно повысить информативность и надежность выводов о структуре. С этой точки зрения во второй части главы рассмотрены возможности и ограничения ряда 2D методов ЯМР. В то же время показано, что при наличии в молекуле последовательно двух и более атомов, спин которых не равен

1/2 (для основного изотопа), несвязанных напрямую с протонами, даже эти корреляционные методы не позволяют полностью решить структурную задачу.

Возможно, квантово-химические оценки ХС позволят устранить оставшуюся неопределенность. Поэтому в третьей части главы рассмотрены некоторые теоретические аспекты расчетных методов, проведен анализ литературы, касающейся применения квантово-химических расчетов ХС ЯМР в установлении химической и конформационной структуры органических соединений.

В результате сделан вывод, что апробированность квантово-химических расчетов ХС для широкого круга систем пока недостаточна, поэтому имеется необходимость в проверке их возможностей и ограничений.

Глава 2 посвящена апробации подхода, основанного на комбинированном использовании 2D корреляционных методов ЯМР и квантово-химических расчетов ХС, для установления структуры ряда производных тиазолохиноксалинов (схема 1); рассмотрена эффективность использования ХС разных ядер для определенного типа спектро-структурных корреляций (химической, конформационной и изомерной); проведен анализ зависимости качества рассчитанных ХС от уровня используемой теории и базисного набора, по результатам этого анализа определен уровень, который является достаточным с точки зрения «время-качество» для оценки ХС сопряженных гетероароматических систем.

Предварительно были проанализированы возможности и ограничения рассмотренных в первой главе импульсных последовательностей (ИП), проведена оптимизация ИП, оценка критичности их к инструментальным параметрам и условиям, а также определена чувствительность и селективность этих методов. Найдено, что проведение «стандартного» набора экспериментов (2D GRASP-COSY, GRASP-HSQC и GRASP-HMBC) для соединений с концентрацией порядка 10^{-3} моль/литр с хорошим соотношением сигнал/шум (С/Ш) реально за 10-12 часов.

Установление химической структуры производных тиазолохиноксалинов (схема 1) было проведено следующим образом (для примера приведены спектры для 7). С помощью метода 2D COSY были выделены спиновые системы протонов (рис.1). Окончательно структура

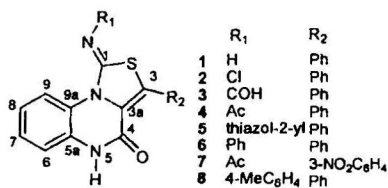


Схема 1

фрагментов была установлена на основании данных экспериментов 2D HSQC и 2D HMBC (^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N) (рис.1 и 2). Принципиальные гомо- и гетеро-корреляции на примере соединения 7 приведены на рисунке 3.

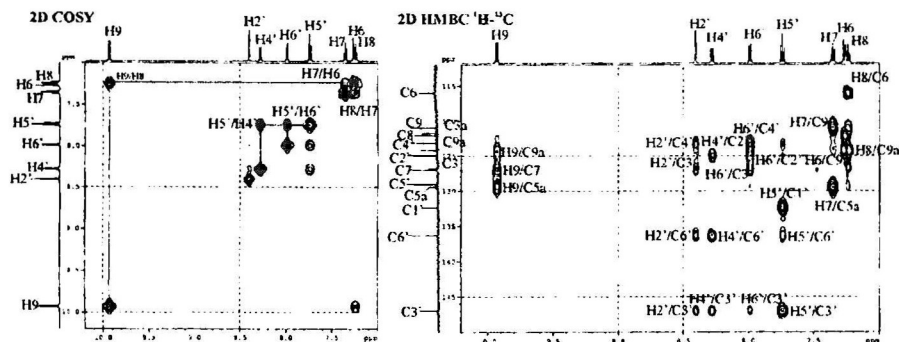


Рис. 1. 2D спектры COSY и HMBC ^1H - ^{13}C (фрагмент) соединения 7 в ДМСО при T=323K

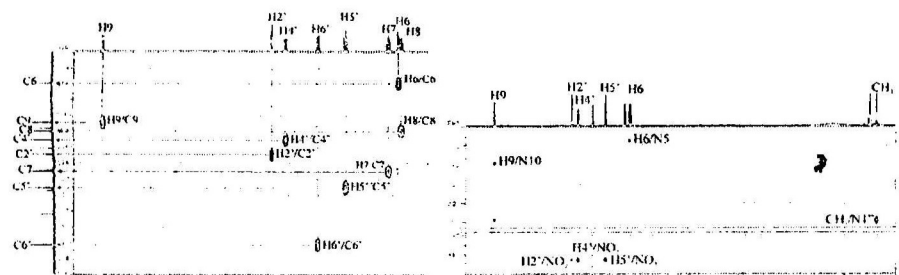


Рис. 2. 2D спектры HSQC (фрагмент) и HMBC ^1H - ^{15}N соединения 7 в ДМСО при T=323K

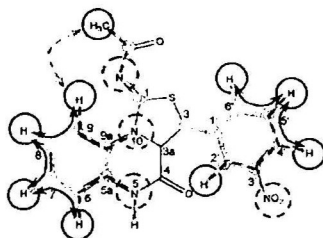


Рис.3. Основные гомоядерные (^1H - ^1H) (черные сплошные стрелки), гетероядерные (^1H - ^{13}C – серые сплошные линии, ^1H - ^{15}N – черные штрихованные линии) корреляции и наблюдаемые ядерные эффекты Оверхаузера (ЯЭО) (серая штрихованная стрелка).

В результате, были установлены три фрагмента (рис.3), которые напрямую только на основании экспериментальных данных (2D ЯМР) состыковать невозможно. Поэтому были

привлечены данные о ХС, которые при использовании 2D корреляционных экспериментов не включали в анализ. Величины ХС зависят от электронного распределения, которое в свою очередь зависит от точной структуры. Поэтому каждому варианту стыковки (рис.4) должен соответствовать свой набор ХС (например, ^{13}C). Таким образом, сравнивая ХС для разных гипотез с экспериментальными значениями можно определить правильную структуру.

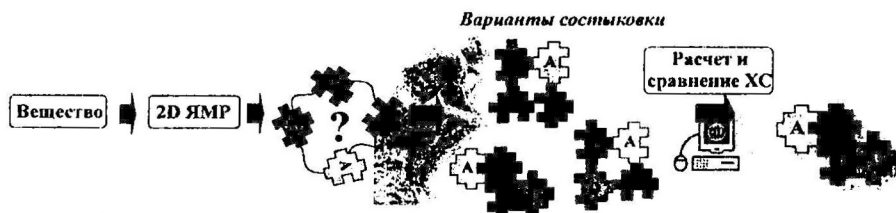


Рис. 4. Схематичное представление этапов в установлении структуры: определение блоков (пазлы) и генерация возможных структур из них

К сожалению, для таких структур адекватных моделей и эмпирических данных для предсказания ХС для возможных комбинаций стыковки нет. Поэтому оценку ХС проводили методами *ab initio*. Для расчета ХС ^1H , ^{13}C и ^{15}N исследуемых соединений был использован метод GIAO на уровне B3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G^{*}.

В качестве объективного критерия согласия между рассчитанными и экспериментальными ХС использовались результаты регрессионного анализа, а именно, коэффициенты линейной корреляции (R^2) и значения статистических ошибок (rms и MAD^{**}).

В целом, рассчитанные ХС для верной структуры хорошо согласуются с экспериментальными значениями (например, для 7 рис.5). Некоторое отклонение, наблюдаемое для протонов H6 и NH и углеродов C3a, C4, C5a и C6, связано с образованием димеров за счет водородной связи с участием NH и CO групп. Данный вывод подтвержден результатами экспериментов ^1H ЯМР с варьированием концентрации. Более того, расчет ХС для димерной структуры значительно улучшает корреляцию экспериментальных и теоретических ХС ^1H и ^{13}C (например, для 1: ХС ^1H для мономера $R^2=0.001$ (с учетом ХС NH), для димера $R^2=0.864$; ХС ^{13}C (без C3) для мономера $R^2=0.991$, для димера $R^2=0.997$).

^{*} Согласно анализу литературы и нашим предварительным исследованиям относительно «простой» уровень B3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G может оказаться достаточным для небольших и средних по размеру гетероциклических систем. Поэтому для начала мы использовали именно этот уровень

^{**} Средняя квадратичная ошибка (rms) и среднее абсолютное отклонение ($\text{MAD} = \sum |\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calcd}}| / n$)

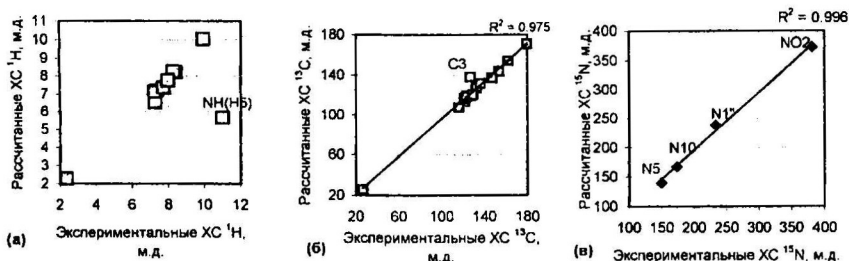


Рис.5. Корреляция экспериментальных и рассчитанных ХС ^1H (а), ^{13}C (б) и ^{15}N (в) для соединения 7

Также для всех соединений этого ряда наблюдается переоценка значения ХС С3, расположенного рядом с атомом серы (рис.5).

Следует отметить, что ХС заместителей в гетероцикле отражают, в большей степени природу самих заместителей и менее чувствительны к изменению скелета молекулы (например, для 4, рис.6а). Другими словами, при верной и не верной гипотезе скелета они мало изменяются и хорошо согласуются с соответствующими экспериментальными ХС, приводя к достаточно высоким коэффициентам корреляции в обоих случаях (например, для верной - 4А $R^2=0.998$, для неверной - 4Б $R^2=0.871$). Фактически включение этих («периферийных») атомов в анализ уменьшает чувствительность R^2 к структуре основного скелета молекулы. В то же время, значения R^2 только для «скелетных» атомов ^{13}C сильно зависят от правильности гипотезы (рис.6б, например, 0.989 против 0.087). Поэтому мы пришли к выводу, что анализ ХС ^{13}C для возможных вариантов целесообразно проводить только для «скелетных» атомов и в дальнейшем такой подход был и использован во всей работе.

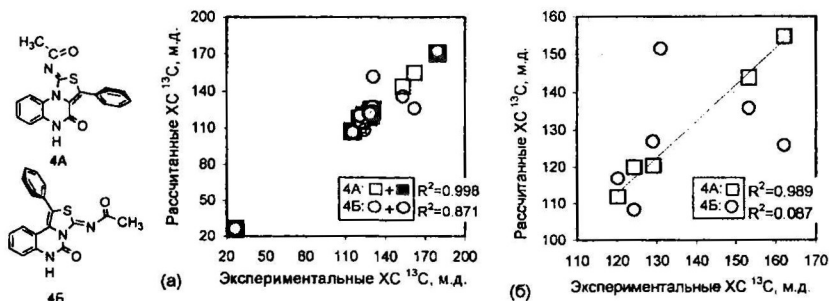


Рис.6. Корреляция экспериментальных и рассчитанных ХС для возможных структур 4А (квадраты) и 4Б (кружки): (а) с учетом всех ^{13}C («скелетные» – прозрачный цвет; «периферийные» – черный/серый цвет (4А/4Б), R^2 для всех ^{13}C); (б) только «скелетных» ^{13}C

Анализ влияния уровня теории, как при оптимизации геометрии, так и расчете ХС показал, что увеличение базисного набора и использование более высокого уровня теории приводит к незначительному улучшению корреляции (для примера в таблице 1 приведены данные для 7), но в то же время драматически увеличивается время расчета. Поэтому был сделан вывод, что комбинация RB3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G является достаточной с точки зрения соотношения «время-качество».

Таблица 1. Коэффициент линейной корреляции (R^2) экспериментальных и рассчитанных ХС ^1H (без ХС $\text{H5}(\text{NH})$ и CH_3) и ^{13}C (ХС C1 , C3a , C4 , C5a , C9a), средняя квадратичная ошибка (rms) и среднее абсолютное отклонение (MAD) для 7.

расчет ХС // оптимизация геометрии	ядро ^1H			^{13}C		
	R^2	rms	MAD	R^2	rms	MAD
RB3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G *	0.956	0.28	0.26	0.988	2.11	8.02
RB3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G(d)	0.950	0.24	0.28	0.979	3.45	9.10
RB3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31+G(d)	0.949	0.23	0.29	0.980	3.44	8.90
RB3LYP/6-31G(d)//RHF/6-311G(d)	0.950	0.23	0.28	0.976	3.80	9.22
RB3LYP/6-31G(d)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.956	0.32	0.29	0.977	2.78	6.49
RB3LYP/6-31G(d)//RB3LYP/6-311G(d,p)	0.957	0.29	0.28	0.974	2.99	6.81
RB3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G	0.956	0.28	0.26	0.988	2.11	8.02
RB3LYP/6-31+G(d)//RHF/6-31G	0.968	0.31	0.23	0.987	2.10	4.80
RB3LYP/6-31+G(d,p)//RHF/6-31G	0.973	0.41	0.32	0.987	2.17	3.31
RB3LYP/6-311G(d)//RHF/6-31G	0.966	0.27	0.20	0.986	2.18	3.40
B3PW91/6-31G(d,p)//RHF/6-31G	0.966	0.35	0.28	0.989	2.14	5.71
B3PW91/6-311G(d,p)//RHF/6-31G	0.971	0.33	0.28	0.985	2.35	2.35
RB3LYP/6-31G(d)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.956	0.32	0.29	0.977	2.78	6.49
RB3LYP/6-31+G(d)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.968	0.34	0.26	0.987	2.10	3.45
RB3LYP/6-31+G(d,p)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.971	0.46	0.36	0.987	2.10	2.27
RB3LYP/6-311G(d)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.966	0.30	0.22	0.985	2.25	4.90
B3PW91/6-31G(d,p)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.965	0.39	0.32	0.983	2.42	4.24
B3PW91/6-31+G(d,p)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.971	0.45	0.38	0.988	2.03	2.72
B3PW91/6-311G(d,p)//RB3LYP/6-31G(d,p)	0.972	0.37	0.31	0.988	2.04	3.79
B3PW91/6-311G(d,p)//B3PW91/6-31G(d,p)	0.973	0.42	0.34	0.989	1.90	3.09
B3PW91/6-311G(d,p)//B3PW91/6-311G(d,p)	0.972	0.40	0.31	0.988	2.06	2.57
RB3LYP/LANL2DZ//RB3LYP/LANL2DZ	0.954	0.39	0.52	0.986	4.64	4.93
RB3LYP/6-31G(d)//MM2	0.818	0.40	0.92	0.951	4.89	12.58
ChemOffice ⁶	0.006	1.16	0.73	0.787	8.54	8.93

* при включении в корреляционный анализ ХС всех атомов углерода: $R^2=0.975$, rms=4.89 и MAD=6.97

⁶ полученные с помощью аддитивной схемы (ChemOffice).

Следует отметить также, что ХС (RB3LYP/6-31G(d)), рассчитанные для геометрии, оптимизированной в рамках метода молекулярной механики (ММ2), дают вполне удовлетворительные результаты (например, для 7 $R^2=0.951$). Поэтому, в случае больших систем, когда квантово-химические расчеты оказываются недоступными, такой подход может оказаться диагностически ценным.

В то же время эмпирические оценки ХС, основанные на аддитивных схемах (например, в рамках пакета ChemOffice) дают неудовлетворительные результаты для «скелетных» углеродов (например, для 7 $R^2=0.787$). Поэтому данный подход в оценке ХС непригоден для установления структуры таких соединений.

Как уже было отмечено, расчет для 1-8 независимо от используемого уровня теории завышает величины ХС ^{13}C , соседних с атомом серы. Аналогичные эффекты были также найдены для более простых модельных соединений при расчете ХС для ^{13}C рядом с элементами третьего периода (S, Cl и P). Попытка решить эту проблему вариацией уровня теории (на примере Cl-бензола) не привела к желаемому результату – для всех комбинаций остается заметное завышение ХС ^{13}C . Поэтому, пока не найдено адекватного решения этой проблемы, мы исключали ХС этих углеродов из анализа.

Для проверки перспективности применения расчетных методов для установления более тонких структурных особенностей были проведены расчеты ХС ^1H , ^{13}C и ^{15}N для ряда возможных конформеров и изомеров на примере соединения 7 (Схема 2).

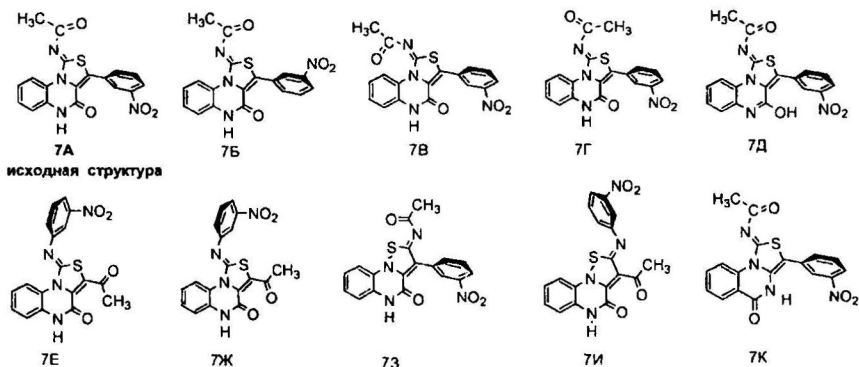


Схема 2

В результате проведенного анализа было найдено, что ХС ^1H наиболее чувствительны к конформационным изменениям, ХС ^{13}C – к изменениям изомерной, а ЯМР ^{15}N – таутомерной структуре (NH-OH). При этом важно подчеркнуть, что именно для «скелетных» атомов наблюдаются максимальные изменения в ХС при варьировании структуры, в то время как для атомов заместителей изменения значительно меньше или практически нет.

Третья глава посвящена проверки работоспособности комбинированного ЯМР подхода для установления химической структуры соединений на примере двух новых производных хиноксалинов.

Структура оксазолидинилхиноксалина

В ходе реакции, протекающей в трехкомпонентной системе имидазо[1,5-а]хиноксалин-4-он, гидрохлорид бис(2-хлорэтил)амин и карбоната калия в ДМФА возможно образование ряда соединений (схема 3).

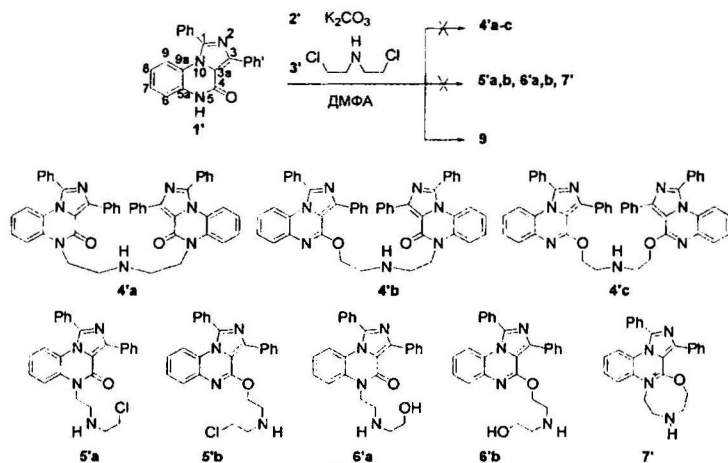


Схема 3

Анализ интегральной интенсивности сигналов в ¹H спектре позволил исключить из рассмотрения соединения типа 4'. В то же время структурам 5'-7' не соответствуют данные ЯМР ¹³C. Таким образом, используя традиционный подход, основанный на поиске характеристичных сигналов в ¹H и ¹³C спектрах, невозможно или достаточно сложно сразу установить структуру продукта реакции.

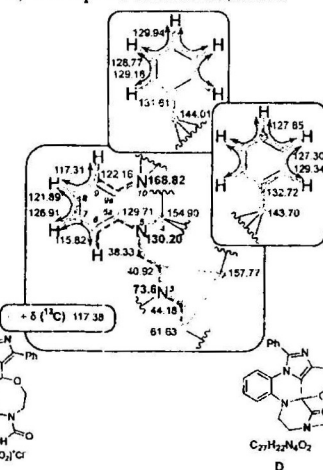
Привлечение 2D методов ЯМР позволило установить структуру трех блоков молекулы (рис.7). Кроме того, было найдено, что с одним из этих фрагментов ковалентно связан (по данным 2D HMBC через 2 или 3 связи) углерод при 157.77 м.д.

На основании экспериментально определенных блоков* были предложены шесть возможных структур (рис.7). Для выбора верной структуры из ряда гипотез были использованы расчеты ХС (¹³C и ¹⁵N). Анализ ХС ¹³C проводился только для фрагмента, структура которого варьируется в А-Е (C4 – N5 – CH₂ – CH₂ – N3' – CH₂ – CH₂ с учетом связанного с ним углерода при 157.77 м.д.).

* на этапе ЯМР-исследования отсутствовала точная молекулярная формула (масс-спектрометрический анализ не был проведен, т.к. ожидался продукт с заряженным азотом).

В результате было найдено, что только для структуры F рассчитанные ХС хорошо согласуются с экспериментальными ($R^2=0.999$ (rms=5.3), для остальных R^2 не превышает 0.975 (rms в пределах 10.9-30.7)) (рис.8а). Данные ЯМР ^{15}N также свидетельствуют в пользу этой гипотезы: для структуры F наблюдается минимальная разница между экспериментальными и рассчитанными ХС (рис.8б). Дополнительно, наблюдаемые ЯЭО позволили подтвердить вывод о пространственном строении соединения 9.

а) Экспериментальные данные



б) Возможные структуры

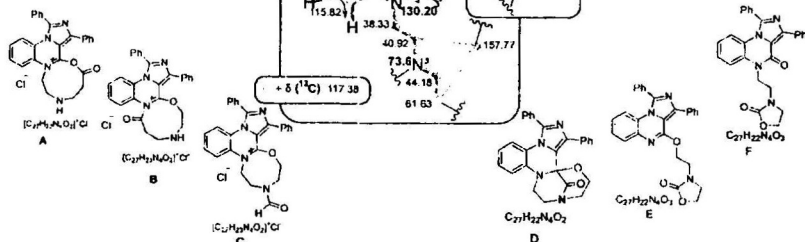


Рис.7. (а) Экспериментальные данные для 9: основные гомо- (черные сплошные стрелки) и гетерокорреляции (^1H - ^{13}C – серые сплошные линии, ^1H - ^{15}N – черные штрихованные линии; серые штриховые линии показывают варианты ковалентной связи между ядрами через две или три связи) и ХС ^{13}C и ^{15}N ; (б) возможные структуры соединения 9

В то же время эмпирические методы оценки ХС (ChemOffice) в данном случае дают неудовлетворительные результаты.

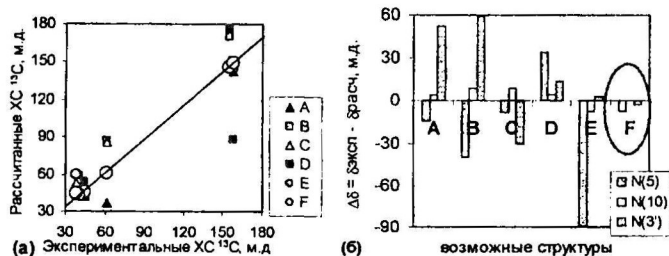


Рис.8. (а) Корреляция экспериментальных и рассчитанных ХС ^{13}C для возможных структур А-В. (б) Разница между экспериментальными и рассчитанными ХС ^{15}N для возможных структур А-В

Схема 4

Анализ данных 2D экспериментов ЯМР позволил установить структуру двух фрагментов нового продукта (рис.9). В результате на основании экспериментальных данных и с учетом молекулярной формулы ($C_{16}H_{10}N_2O_2$) для этого соединения были предложены шесть возможных структур (рис.9). Аналогично, как и для предыдущего соединения, для определения верной гипотезы было проведено сравнение рассчитанных (для А-Ф) и экспериментальных ХС (^{13}C и ^{15}N).

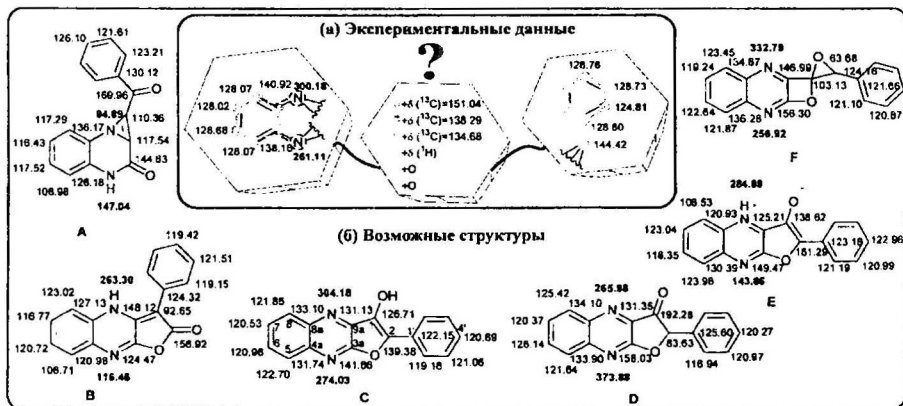


Рис.9. (а) экспериментальные данные: принципиальные НМВС-корреляции (^1H - ^{13}C – серые сплошные линии, ^1H - ^{15}N – черные штрихованные линии) и ХС ^{13}C и ^{15}N соединения 10; (б) возможные структуры соединения 10 с рассчитанными ХС ^{13}C и ^{15}N (жирный шрифт)

Анализ ХС «скелетных» атомов ^{13}C (C1, C2, C3a, C4a, C8a, C9a) показал, что только для структуры С наблюдается корреляция рассчитанных и экспериментальных ХС ($R^2=0.935$,

для остальных структур R^2 не превышает 0.515) (рис. 10а). Дополнительно вывод о структуре был подтвержден данными ЯМР ^{15}N – минимальная разница в ХС только для С (рис. 10б).

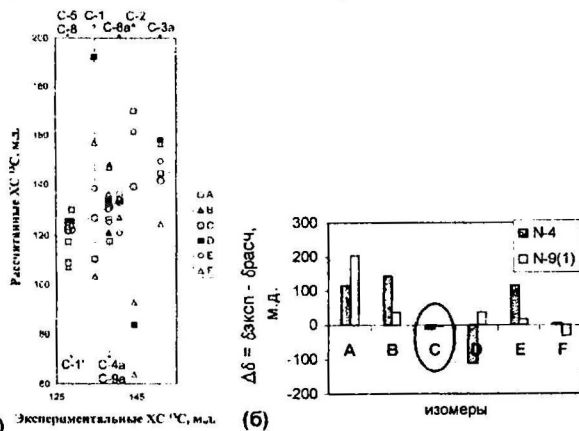
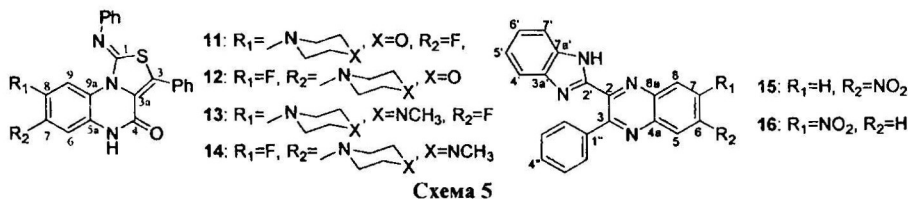


Рис.10. (а) Корреляция экспериментальных и рассчитанных ХС ^{13}C для возможных структур А-Ф. (б) Разница между экспериментальными и рассчитанными ХС ^{15}N для возможных структур А-Ф

В четвертой главе показано, что применение расчетных методов может быть использовано не только для установления химической структуры, но и для определения изомерного состава (региоизомерия). В рамках такого исследования была установлена структура шести изомерных производных хиноксалинов (схема 5).



В качестве примера детально рассмотрим соединения 11 и 12 (схема 5). Структура этих соединений (химическая и изомерная) может быть проконтролирована рядом независимых методов ЯМР. Химическая структура основных фрагментов 11 и 12 была установлена по данным 2D экспериментов ЯМР. Более того, квантово-химические расчеты ХС хорошо воспроизводят экспериментальные значения (например, для 11 ХС ^{13}C : $R^2=0.967$, без ХС С3 $R^2=0.994$; ХС ^{15}N $R^2=0.998$).

Ряд характеристических параметров ЯМР (НМВС-корреляции, константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) Н-Ф/С-Ф, ЯЭО) позволили однозначно установить изомерную структуру 11 и 12 (рис. 11).

Исследуемые соединения, 11 и 12, реализуются в двух изомерах положения, идентификация которых в данном случае может быть проведена прямо по экспериментальным данным ЯМР (рис.11). Однако нередко таких характеристичных индикаторов в молекуле нет. С этой точки зрения было важно проверить на примере 11-14 достаточно ли качества рассчитанных ^{13}C ХС для установления изомерной структуры.

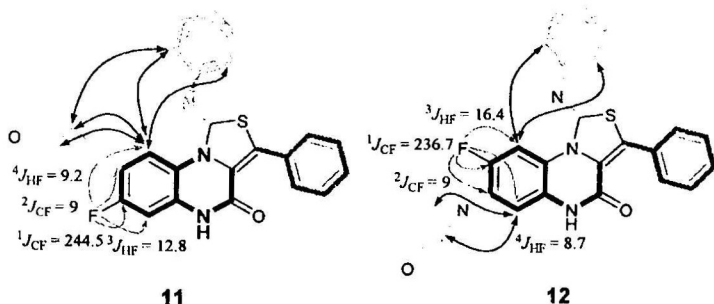


Рис.11. Структурные блоки 11 и 12 по данным ряда гомо- (^1H - ^1H) и гетеро- (^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N (11)) корреляций; характеристичные КССВ $^3,4J_{\text{HF}}$ и $^1,2J_{\text{CF}}$ (серые стрелки), принципиальные ЯЭО (черные стрелки) и их корреляция со структурой для изомеров 11 и 12

Для исследуемых соединений различие в изомерной структуре можно рассматривать по двум путям (рис.12): (а) смена положения заместителей R_1/R_2 при атомах $\text{C}\alpha/\text{C}\underline{\alpha}$ ($\text{C}8/\text{C}7$) или (б) смена положения заместителей (тиазольного и амидного фрагментов) при атомах $\text{N}\alpha'/\text{N}\underline{\alpha}'$ ($\text{N}10/\text{N}5$). Так как ХС ядер между этими атомами зависят от взаимного положения заместителей в изомерах, как с одной, так и с другой стороны, то их ХС могут быть использованы для проведения спектро-структурных корреляций. При этом анализ проводился только для ХС углеродов в β/β' - и γ/γ' - ($\text{C}5\text{a}$, $\text{C}6$, $\text{C}9$ и $\text{C}9\text{a}$) положениях относительно заместителей (рис.12), которые должны зависеть от специфичного влияния обоих заместителей в изомерах, в то время как ХС ядер в α -положении будут в основном определяться природой вицинального заместителя.

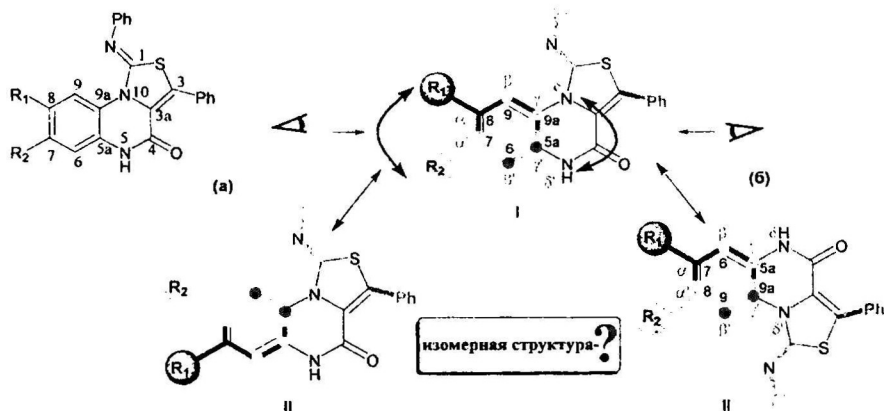


Рис.12. Структура изомеров I и II

Для определения изомерной структуры сравнивали набор экспериментальных ХС ^{13}C с рассчитанными данными для обоих изомеров, анализируя только разницу ХС соответствующих углеродов в обоих изомерах* (рис.13). Например, если рассматривать различие в изомерной структуре по пути б (сохраняя неизменной структуру бензо фрагмента хиноксалина), то для правильной гипотезы (когда соединению 11 соответствует структура с F в положении 7, а 12 – структура с F в положении 8) рассчитанные разницы ХС согласуются с экспериментальными (рис.13а), в то время как для неверной** (соответственно для 11 – F-8, а в 12 – F-7) нет. Таким образом, была определена изомерная структура соединений 11 и 12.

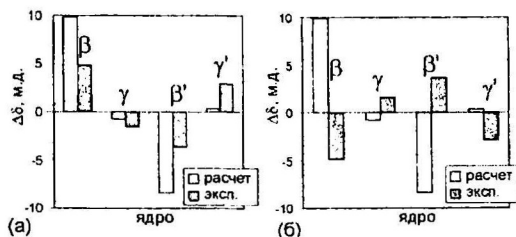


Рис.13. Разница экспериментальных и рассчитанных ХС ^{13}C ($\Delta\delta$, м.д.) для различных отнесений изомерной структуры 11 и 12: (а) первая гипотеза ($\Delta\delta = \delta_i^{\text{эксп1}} - \delta_i^{\text{эксп2}}$ vs $\Delta\delta = \delta_i^{\text{расч1}} - \delta_i^{\text{расч2}}$), (б) вторая гипотеза ($\Delta\delta = \delta_i^{\text{эксп1}'} - \delta_i^{\text{эксп2}'}$ vs $\Delta\delta = \delta_i^{\text{расч1}'} - \delta_i^{\text{расч2}'}$)

Аналогично была идентифицирована структура изомеров 13/14 и 15/16.

* Рассматривалась только разница ХС так как: во-первых, абсолютная величина ХС на два порядка больше по сравнению с изменениями ХС соответствующих ядер в разных изомерах; во-вторых, с учетом характерной для используемого расчетного метода (GIAO DFT) недооценки ХС ^{13}C , анализ именно разницы ХС позволит скомпенсировать подобные систематические ошибки

** В случае противоположного отнесения изомерной структуры (эксп1' и эксп2') изменяется нумерация ядер C6/9, C5a/9a, т.к. отсчет начинается с тиазольного фрагмента (т.е. в изомере I β-/γ- атомы – это C9 и C9a, а в II – это C6 и C5a)

В пятой главе установлена структура ряда ациклических производных индолизинхиноксалинов, соединенных различными спейсерами (схема 6) и нового макроциклического производного (схема 6, соединение 24) полученного на их основе. Определены основные конформеры и некоторые термодинамические параметры, описывающие конформационное равновесие макроцикла в растворе.

Однако прежде, чем приступить к исследованию 3D структуры макроцикла, необходимо твердо установить резонансы ядер всех его блоков: во-первых, чтобы оценить возможности и ограничения квантово-химических расчетов для установления структуры таких систем; во-вторых, более детальный их анализ может открыть возможность установления 3D структуры макроцикла.

С этой точки зрения для начала были исследованы замещенные индолизинхиноксалины 17-20 и их ациклические производные 21-23 (схема 6).

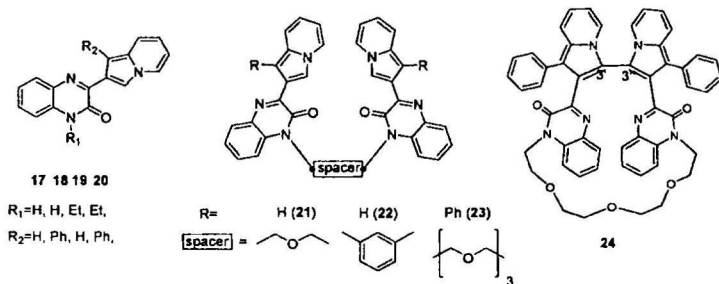


Схема 6

Структура индолизинхиноксалинов

Структура соединений 17-20 была установлена по данным ряда 2D методов ЯМР. Например, для 19 на рисунке 14а приведены основные НМВС-корреляции, позволяющие установить структуру фрагментов и связь между ними. Согласно ЯЭО, для 17-20 из двух возможных форм за счет вращения вокруг связи C3-C2' доминирует структура, в которой протон НЗ' индолизина и СО группа хиноксалина направлены в одну сторону (*цис*-ориентация НЗ' и СО) (например, для 19 – это 19а, рис.14б). Более того, химическая и пространственная структура данных соединений подтверждается результатами расчетов ХС. А именно, наблюдается хорошее согласие с экспериментальными ХС для структур с *цис*-ориентацией НЗ' и СО (19а), в то время как для структуры с *транс*-ориентацией соответствующих ядер (19б) корреляция хуже (рис.14б).

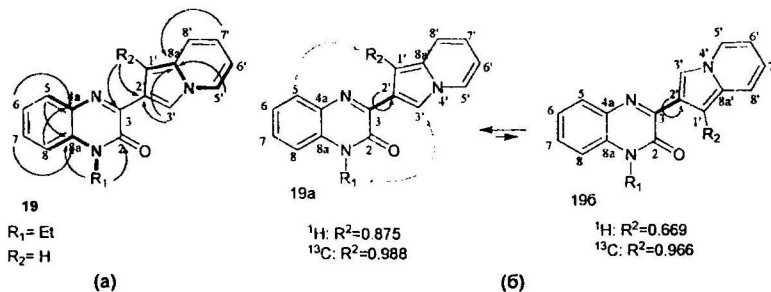


Рис.14. (а) Основные HMBC-корреляции (^1H - ^{13}C – черные стрелки, ^1H - ^{15}N – черные жирные линии) и (б) два возможных конформера для 17-20 (на примере 19), принципиальные ЯЭО (серые стрелки) и их корреляция со структурой (для 19а и 196 приведены коэффициенты корреляции экспериментальных и рассчитанных ХС)

Ациклические системы на базе индолизинхиноксалинов, предорганизованные спейсерами различной длины и жесткости

Следующим этапом была проведена оценка возможностей теории в предсказании изменений ХС при «сшивке» исходных индолизинхиноксалинов спейсерами различной длины и типа (21-23, схема б).

Структура соединений 21-23 была установлена аналогичным образом, как и для 17-20. Анализ данных 2D спектров HMBC (^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N) позволил однозначно установить, что в 21-23 присоединение спейсера происходит именно по атомам азота хиноксалиновой системы, а не по кислородам, что в принципе не исключалось (рис.15а).

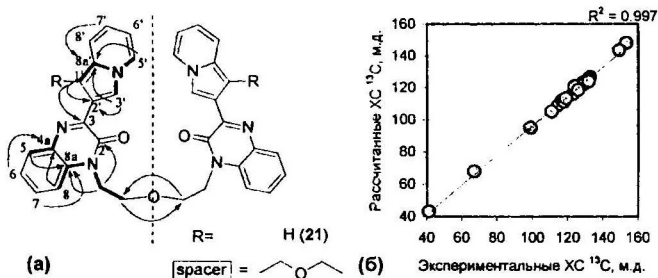


Рис.15. (а) Основные HMBC-корреляции (^1H - ^{13}C – черные стрелки, ^1H - ^{15}N – черные жирные линии) от протонов к углеродам и (б) корреляция экспериментальных и рассчитанных ХС ^{13}C для 21

Интересно, что для соединений 21 и 23 CH_2N протоны спейсера резонируют в более низких полях, чем CH_2O протоны, хотя обычно наблюдается обратная картина. Данные квантово-химических расчетов, показали, что действительно для этих соединений для CH_2N

протонов должен быть более низкопольный ХС (4.18 м.д. (21) и 4.01 м.д. (23)) по сравнению с ХС CH_2O (3.64 м.д. (21) и 3.32 м.д. (23)).

В целом для 21-23 рассчитанные ХС хорошо согласуются с экспериментальными значениями (например, ХС ^{13}C для 21 $R^2=0.997$ (рис.156); 22 $R^2=0.995$; 23 $R^2=0.994$).

Таким образом, была установлена структура соединений 17-23 и показано, что квантово-химические расчеты хорошо воспроизводят экспериментальные ХС для таких соединений, в том числе и для гибких ациклических систем, состоящих из трех различных по природе фрагментов (индолизин, хиноксалин, спейсер, 21-23). Поэтому такой подход может быть использован для исследования 3D структуры первого макроцикла из этой серии, соединения 24.

Структура циклофана на основе индолизинхиноксалина

В ^1H спектре ЯМР соединения 24 при $T=323\text{K}$ в $\text{DMSO}-d_6$ практически все линии оказались несколько уширенными (особенно в области, характерной для CH_2 групп), а в спектре ^{13}C ЯМР из-за сильного уширения сигналов не было вообще. Наблюдаемое уширение обусловлено конформационным обменом, скорость которого оказалась промежуточной в шкале ХС ЯМР.

На основании ряда 2D экспериментов ЯМР, квантово-химических расчетов ХС ^{13}C и данных масс-спектрометрии было установлено, что 24 состоит из двух фенил-индолизинхиноксалиновых блоков, соединенных 3-оксипентановыми звеньями через кислородный мостик и через атомы углерода $\text{C}3'$ индолизиновых систем (рис.16а). Кроме того, анализ рассчитанных и экспериментальных ХС позволил установить, что для макроцикла в растворе доминирует структура, в которой угол между индолизиновыми фрагментами меньше 90° (рис.16б).

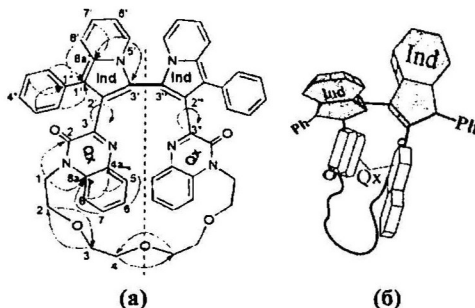


Рис. 16. (а) Основные НМВС-корреляции от протонов к углеродам соединения 24. (б) Схематическое представление структуры соединения 24

Согласно результатам теоретического моделирования (MM2, молекулярная динамика и квантово-химические расчеты) для соединения **24** возможно трехкомпонентное равновесие (с разностью энергий 0.1 ккал/моль) между симметричной (SYM) и двумя несимметричными магнитноэквивалентными формами (NSYM и NSYM*, рис. 17).

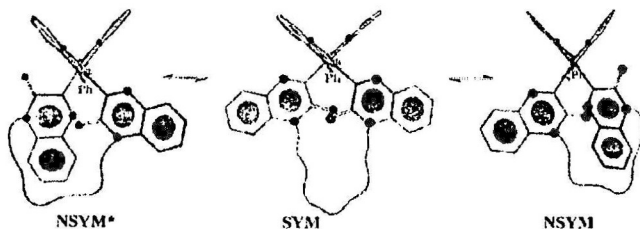


Рис.17. Схематическое представление симметричной и несимметричных конформаций соединения **24**

Для выяснения деталей конформационной структуры **24** были проведены эксперименты ЯМР с вариацией температуры. С понижением температуры в ^1H спектре (рис.18) наблюдается значительное уширение сигналов, особенно протонов метиленового спейсера и хинноксалина. В диапазоне $T=243\text{--}233\text{K}$ наблюдается интенсивный коллапс всех сигналов. При $T=213\text{K}$ все линии разделились на несколько компонент (например, $\text{H}6'$). Таким образом, при этой температуре наблюдается ^1H спектр в условиях медленного в шкале ХС ЯМР конформационного обмена.

По данным 2D спектров COSY/HSQC ($T=213\text{K}$) с учетом интегральных интенсивностей соответствующих сигналов в спектре ^1H было установлено, что спектр соответствует трем блокам, по структуре соответствующих половине соединения **24**. При этом, два из установленных блоков относятся к несимметричным структурам (NSYM и NSYM*), а третий — к симметричной (SYM).

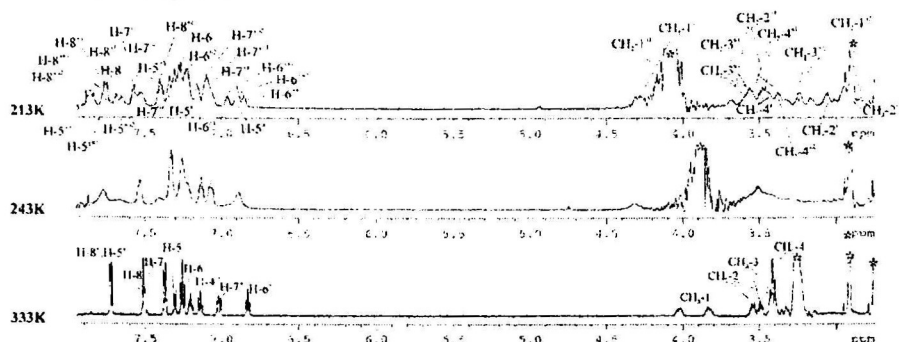


Рис.18. ^1H спектры ЯМР соединения **24** в ДМФА с вариацией температуры (сигнал растворителя помечен звездочкой; сигналы с пометкой «s» и «n» относятся к симметричному и несимметричному соответственно)

Этот вывод поддерживается также результатами анализа рассчитанных (полуклассическая модель анизотропных эффектов экранирования (АЭЭ) и квантово-химические расчеты ХС) и экспериментальных ХС обоих конформеров. Например, расчет предсказывает значительное экранирование ароматическими фрагментами некоторых протонов одной половины несимметричной формы (например, H5, H8, CH₂-1). В то же время ХС остальных протонов несимметричного конформера должны быть близки к значениям соответствующих протонов симметричной формы. Это находится в качественном согласии с экспериментальными данными, согласно которым только для указанных протонов в несимметричном конформере наблюдается значительный сильнополюсный сдвиг по сравнению с соответствующими протонами (рис. 19).

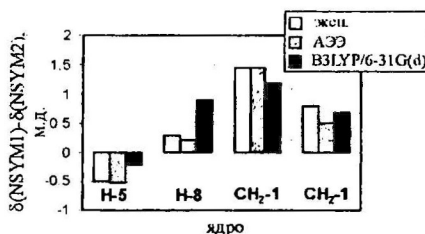


Рис.19. Разница ХС ($\delta(\text{NSYM}_1) - \delta(\text{NSYM}_2)$) для асимметричных протонов конформера NSYM макроцикла 24

Более того, рассчитанный барьер вращения вокруг связи C3-C2' (12.4 ккал/моль) для более простой модели (11') находится в согласии с экспериментально оцененной величиной барьера для 24 ($\Delta H^\ddagger = 11.8$ ккал/моль) (рис. 20).

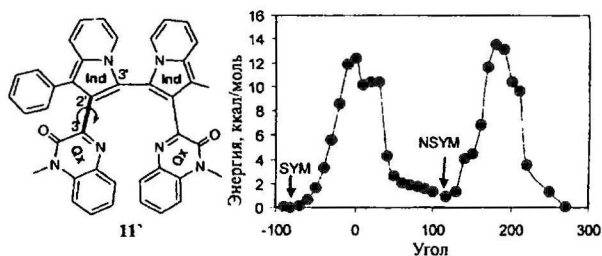


Рис.20. Теоретический (RHF/6-31G) профиль энергии вращения вокруг связи Ind-Qx для ациклической модели 11'

Дополнительно, данные ЯЭО ($T=213\text{K}$) подтверждают вывод о 3D структуре макроцикла 24. К сожалению, из-за относительно большой величины молекулы и низкой температуры эксперимента время корреляции движения молекулы оказывается медленным ($\omega\tau_c < 1$), поэтому все кросс-пики в 2D спектре NOESY положительны (как за счет прямых диполь-

дипольных взаимодействий (ДДВ) из-за пространственной близости соответствующих протонов, так и за счет химического обмена между ядрами). 2D эксперимент ROESY позволил разделить ЯЭО, обусловленные этими механизмами*.

Таким образом, кроме обменных и ряда кросс-пиков между геминально и вицинально связанными ^1H , в 2D спектрах ROESY/NOESY наблюдается ряд диагностических ЯЭО за счет пространственной близости протонов, возможных только для несимметричной формы (рис.21). В то же время для симметричного конформера не наблюдается «нетривиальных» эффектов, что, в принципе ожидаемо, так как в этой структуре все фрагменты достаточно удалены друг от друга.



Рис.21. Принципиальные ЯЭО для NSYM конформации **24** в ДМФА при $T=213\text{K}$

В результате, данные обоих экспериментов (2D ROESY/NOESY) также свидетельствуют в пользу предложенной гипотезы пространственного строения **24**.

Таким образом, на основании сопоставления данных экспериментов ЯМР с данными расчетов (АЭЭ и ХС ^1H) был сделан вывод о пространственной структуре макроцикла **24** в растворе. Для данного соединения характерно конформационное равновесие между формами, образованными за счет вращения вокруг связи, соединяющей индолизиновый и хиноксалиновый фрагменты, энергии которых примерно равны.

* вследствие более низкой чувствительности эксперимента 2D ROESY некоторые кросс-пики, которые есть в 2D спектре NOESY, не проявились в 2D спектре ROESY

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ:

1. На ряде азотсодержащих гетероароматических соединений показано, что комбинированное использование корреляционных экспериментов ЯМР и квантово-химических расчетов ХС является эффективным инструментом для установления структуры. Такой подход позволяет однозначно выбрать правильную гипотезу из ряда возможных, сгенерированных на основании данных ряда 2D корреляционных методов. Более того, качество предсказываемых ХС таково, что позволяет использовать их при анализе более тонких структурных изменений, таких как региоизомерия (при наличии ХС всех изомеров).
2. В рамках метода GIAO рассчитанные ХС хорошо согласуются с экспериментальными (для ^{13}C и ^{15}N коэффициенты корреляции близки к 0.99) для различных уровней теории (HF и DFT; с использованием различных функционалов и базисов), как для оптимизации геометрии, так и для расчета ХС. Единственным исключением являются ХС углеродов рядом с атомами третьей группы (сера, хлор и фосфор), для которых наблюдается значительное завышение величины ХС. Установлено, что для расчета ХС (^1H , ^{13}C и ^{15}N) для ряда азотсодержащих гетероароматических систем среднего размера комбинация B3LYP/6-31G(d)//RHF/6-31G является достаточной с точки зрения соотношения «время-качество».
3. В рамках рассмотренного подхода установлена химическая структура 24 новых производных хиноксалинов. Кроме того, для 6 производных хиноксалинов однозначно определена изомерная структура (изомерия положения).
4. Установлена химическая структура нового макроциклического производного хиноксалина. Показано, что для данного макроцикла в растворе реализуется конформационное равновесие между формами с симметричной и несимметричной ориентацией хиноксалиновых фрагментов относительно оси, соединяющей индолизиновые фрагменты, причем энергии этих форм близки.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи:

1. Balandina, A. Application of quantum chemical calculations of ^{13}C NMR chemical shifts to quinoxaline structure determination [Text] / A. Balandina, V. Mamedov, X. Franck, B. Figadere, Sh. Latypov // Tetr.Lett. –2004. –V.45. –N.21. –P.4003-4007.
2. Balandina, A.A. Structure-NMR chemical shifts relationships for novel functionalized derivatives of quinoxalines [Text] / A.A. Balandina, A.A. Kalinin, V.A. Mamedov, B. Figadere, Sh.K. Latypov // Magn. Res. Chem. –2005. –V.43. –N.10. –P.816-828.
3. Мамедов, В.А. 3-Индолизин-2-илхиноксалины и моноподанды на их основе [Текст] / В.А. Мамедов, А.А. Калинин, В.В. Янилкин, А.Т. Губайдуллин, Ш.К. Латыпов, А.А. Баландина, О.Г. Исайкина, А.В. Торолчина, Н.В. Настапова, Н.А. Игламова, И.А. Литвинов // Изв. АН, сер. хим. –2005. –№11. –С. 2534-2541.

4. Balandina, A. Application of theoretically computed chemical shifts to structure determination of novel heterocyclic compounds [Text] / A. Balandina, D. Safina, V. Mamedov, Sh. Latypov // J. Mol. Struct. –2006. –N.791. –P.77-81.
5. Баландина, А.А. Комбинированное использование 2D ЯМР корреляционных методов и неэмпирических расчетов химических сдвигов для установления структуры новых гетероциклических соединений [Текст] / А.А. Баландина, В.А. Мамедов, Е.А. Хафизова, Ш.К. Латыпов // Изв.АН, сер.хим. -2006. -№12, -С.2172-2179.
6. Мамедов, В.А. Синтез, строение и электрохимические свойства 2¹,3¹-дифенил-1²,4²-диоксо-7,10,13-триокса-1,4(3,1)-дихиноксалина-2(2,3),3(3,2)-дииндолизнациклопентадекафана [Текст] / В.А. Мамедов, А.А. Калинин, В.В. Янилкин, Н.В. Настасова, В.И. Морозов, А.А. Баландина, А.Т. Губайдуллин, О.Г. Исайкина, А.В. Чернова, Ш.К. Латыпов, И.А. Литвинов // Изв.АН. сер.хим. -2007. -№10. -С.1991-2003.
7. Balandina, A. Solution conformations of novel redox-active cyclophane based on biindolizinequinoxaline [Text] / A. Balandina, V. Mamedov, Sh. Latypov // J. Mol. Struct. –2008. doi:10.1016/j.molstruc.2008.01.032.

Тезисы докладов:

1. Баландина, А.А. Установление структур изомерных хиноксалинов на основе данных ЯМР ¹³C / А.А. Баландина, И.Э. Исмаев, В.А. Мамедов, А.А. Калинин, Ш.К. Латыпов // Тезисы докладов X Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». –Яльчик. -2003. –С.31.
2. Balandina, A.A. Structure–NMR Chemical Shift Relationships for Novel Functionalized Derivatives of Quinoxalines / A.A. Balandina, I.E. Ismaev, V.A. Mamedov, B. Figadere, Sh.K. Latypov // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. –Казань. -2003. –Т.2. –С.14.
3. Balandina, A.A. Application of quantum chemical calculations of ¹³C NMR chemical shifts to Quinoxaline structure determination / A.A. Balandina, V.A. Mamedov, X. Franck, B. Figadère, Sh.K. Latypov // 1st Meeting “NMR in Heterogeneous Systems”. Book of Abstracts. -Saint Petersburg. -2004. -P.86.
4. Balandina, A.A. Application of theoretically computed chemical shifts to structure determination of novel heterocyclic compounds / A.A. Balandina, D.F. Saifina, V.A. Mamedov, Sh.K. Latypov // Сборник тезисов VIII Международного семинара по магнитному резонансу (Спектроскопия, Томография и Экология). -Ростов-на-Дону. -2006. –С.-182.
5. Баландина, А.А. 3D структура дихиноксалина-дииндолизнациклопентадекафана по данным ЯМР / А.А. Баландина, О.Г. Исайкина, В.А. Мамедов, Ш.К. Латыпов // Сборник тезисов XIV Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». –Яльчик. -2007. -С.22.
6. Balandina, A. Solution conformations of novel redox-active cyclophane based on biindolizinequinoxaline [Text] / A. Balandina, V. Mamedov, Sh. Latypov // EUROMAR 2008. Book of Abstracts. -Saint Petersburg. -2008. -P.122.

Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207
Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 25.07.2008г. Усл. п.л 1,75
Заказ № К-6555. Тираж 100 экз. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.

10-2